



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

207941

(11) B1

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 17 10 79
(21) PV 7045-79

(51) Int. Cl. A 61 K 49/02
C 07 C 143/08

(40) Zveřejněno 28 11 80
(45) Vydáno 02 08 83

(75)

Autor vynálezu HORKÁ IRENA, PRAHA,
HRADÍLEK PAVEL ing., ZBUZANY, a
KRONRÁD LEO ing., PRAHA

(54) Způsob výroby injekčního roztoku dijobromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jodu

Injekční roztok bromsulfaleinu značený radioaktivním izotopem jodu ^{125}J či ^{131}J je používán v nukleární medicíně k funkčnímu vyšetření jater. Pro tento účel je běžně vyráběn a dodáván výrobcí farmaceutických preparátů. Zaváděné využití krátkodobého jodu ^{123}J v nukleární medicíně vede k hledání rychlých metod přípravy jodem značených sloučenin. Vynález řeší velmi rychlý způsob značeného bromsulfaleinu. Zatímco příprava komerčně dodávaného preparátu trvá několik hodin, způsob podle vynálezu trvá několik sekund. Na rozdíl od běžně používaných jodačních reakcí je k přípravě využito izotopové výměnné reakce s neradioaktivním dijobromsulfaleinem a radioaktivním jodidem sodným za přítomnosti katalytického množství elementárního jodu. Reakční směs, rozdělena na 2 složky, je stálá a je možné ji připravit hromadně a přechovávat přímo na pracovišti, kde se provádí příprava a aplikace preparátu.

Vynález řeší způsob výroby bez zahřívání pro injekční roztok diiodbromsulfaleinu značený radioaktivním izotopem jodu, používaný v nukleární medicíně k funkčnímu vyšetření jater.

Výchozí preparát, komerčně dostupný bromsulfalein, je dvojsodná sůl 4,5,6,7-tetrabromftalein 3,3'-disulfonové kyseliny, kterou lze označit radioaktivním izotopem jodu ve dvou polohách. Proto při obvyklém způsobu radioaktivního značení jodací,

- /1. Tubis M., Nordyke R.A., Posnick E., Bland W.H.: J. Nucl. Med. 2, 282 (1961)./
2. Mani R.S.: Indian J. Chem. 4, 499 (1966).
3. Suwanik R., Tubis M.: Int. J. Appl. Radiation Isotopes 19, 883 (1968).
4. Suarez A.F. de, Gomet S.J., Mitta A.E.A.: Report CNEA (Buenos Aires) No 153 (1969).
5. Suwanik R., Tubis M., Viranuvatti V., Linwongse K.: Nucl. Med. 9, 269 (1970).
6. Kato S., Kurata K.: U.S. Pat. 3,743 713 Appl. 22.6.1971.
7. Suwanik R.: Radiology. Proc. XIII Int. Congress of Radiology, Madrid 1973. Vol. 2. Excerpta Medica, 1974, 226.
8. Potocki J., Rudkowski R.: Nukleonika 21, 1074 (1976).
9. Mani R.S., Prahbu. P.: Isotopenpraxis 5, 227 (1969)./.

kteřá může probíhat do dvou stupňů, vzniká jednak monoiodbromsulfalein, jednak diiodbromsulfalein. Volbou reakčních podmínek lze ovlivnit jejich vzájemný poměr, ale vždy jsou v reakční směsi přítomny oba, vedle neoznačeného bromsulfaleinu. Pouze při velkém nadbytku jodačního činidla vzniká téměř výlučně diiodderivát. Protože tyto deriváty bromsulfaleinu mají odlišné biologické chování,

- /10. Elinger.: Biomedicina 25 255 (1976).
11. Cífková I., Cífková J.: II. Symposium RVHP o značených sloučeninách, Kaziměř, říjen 1977.
12. Angelis B., Cífková J.: tamtéž jako 11./.

je vhodnější připravit předem neradioaktivní jodaci s následným chromatografickým či jiným vyčištěním,

- (13. Jirsa, Hykeš, ČS. patent č. 133 456)

čistý mono nebo diiodbromsulfalein a radioaktivní značení provést izotopickou výměnou.

Při dosud známém způsobu značení izotopickou výměnou jsou reakční směsi zpravidla zahřívány na 100 - 120 °C po dobu 30 i více minut. Pro monoiodbromsulfalein dosud nebyly nalezeny podmínky pro průběh izotopické reakce měřitelnou rychlostí, zatím co s diiodbromsulfaleinem výměna za tepla probíhala.

Postup podle vynálezu odstraňuje tepelné zpracování radioaktivní reakční směsi a zkracuje reakční dobu na minimum, protože značení proběhne při laboratorní teplotě okamžitě po smísení reakční směsi.

Ke značení lze použít radioaktivní roztok jodidu sodného Na^{123}J , nebo jodidu sodného Na^{125}J , nebo jodidu sodného Na^{131}J a nebo jodidu sodného Na^{123}J .

Z nich nejlevnější a nejrozšířenější je Na^{131}J , svým poločasem 8 dní je vhodný pro hromadného výrobce, dobře se deteguje, ale působí značnou radioaktivní zátěž pacienta.

^{125}J má nízkou energii, což je výhodné pro pacienta, má dlouhý poločas rozpadu a špatně se deteguje.

^{132}J má krátký poločas rozpadu 2,3 hod., ale příliš vysokou energii, špatně se deteguje.

^{123}J je dosud značně drahý, ale je nejvhodnější z hlediska zátěže i detekce a svým krátkým poločasem 13 hod. je vhodný pro použití ke značení přímo na odděleních nukl. medicíny, s použitím předem připravených injekčních souprav, které je možno zde skladovat a podle potřeby připravovat značenou látku těsně před aplikací.

Podstata vynálezu je v tom, že na 0,5 - 500 ml vodného roztoku diiodbromsulfaleinu o pH 3 - 8 a molární koncentraci 10^{-5} mol/l až 1 mol/l se působí při laboratorní teplotě v přítomnosti elementárního jodu o koncentraci 10^{-7} mol/l až 10^{-2} mol/l, 0,2 ml až 25 ml roztoku radioaktivního jodidu sodného Na^{125}J , nebo jodidu sodného Na^{123}J nebo jodidu sodného Na^{131}J , nebo jodidu sodného Na^{132}J , o molární koncentraci 10^{-7} mol/l až 10^{-4} mol/l, čímž se získá radioaktivní roztok diiodbromsulfaleinu.

Příklad přípravy diiodbromsulfaleinu z komerčně vyráběného bromsulfaleinu. (Podle práce č. 12 v popise části)

2 ml injekčního roztoku bromsulfaleinu (50 mg sodné soli/ml se smísí se 7 ml vody a 1 ml chloridu jodného p.a.o. koncentrací asi 0,6 mol/l. Po 1 hod stání se titruje thiosulfátem sodným do vzniku žlutého zbarvení.

Chromatografické čištění lze provést na chromatografickém papíře Whatman č. 3. Na pruh papíru se nanese na start část reakční směsi a po zaschnutí nechá protékat roztokem fosfátového pufru o pH 6. Na hotovém chromatogramu se parami amoniaku vyvolají barevné skvrny jednotlivých derivátů bromsulfaleinu. Skvrna diiodderivátu se vystřihne, vymyje a upraví do inječní formy.

Jiní autoři provádějí čištění dalšími běžnými metodami, na příklad srážením. V každém případě se však jedná o práce, které se obtížně provádějí s radioaktivním materiálem. Výhodou vynálezu je, že tyto práce je možno provést předem v neradioaktivní formě.

Příklady použití

1. Příprava injekce značeného bromsulfaleinu ze zásobní soupravy pro jednoho pacienta.

K 0,2 ml resublimovaného jodu v čistém lihu o koncentraci $2 \cdot 10^{-5}$ mol/l, uchovávaném ve sterilní zatavené ampulce v temnu při $+4^\circ\text{C}$, se přidá injekční stříkačkou při pokojové teplotě 2 ml roztoku chromatograficky čistého diiodbromsulfaleinu, rozpuštěného v injekčním fyziologickém roztoku v koncentraci $5 \cdot 10^{-3}$ mol/l, uchovávaného stejným způsobem. Ihned po smísení se přidá injekční stříkačkou 0,1 ml Na^{123}J o radioaktivitě 3 MBq a chemické koncentraci $\approx 10^{-5}$ mol/l.

2. Příprava injekce ze zásobníku roztoku pro více pacientů.

K 1 ml $2,5 \cdot 10^{-2}$ mol/l roztoku chromatograficky čistého diiodbromsulfaleinu v inječní vodě, uchovávaného ve sterilní penicilince o obsahu 10 ml, se přidá sterilní skleněnou pipetou 0,2 ml roztoku resublimovaného jodu v čistém lihu o chemické koncentraci 10^{-4} mol/l. Po smísení se ihned přidá sterilní injekční stříkačkou 0,1 ml roztoku Na^{123}J o radioaktivitě 40 MBq a chemické koncentraci $\approx 5 \cdot 10^{-5}$ mol/l a dobře promíchá. Úprava do inječní

formy se provede přidáním 9 ml $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l fosfátového pufru o hodnotě pH 7, který je připraven v další penicilině.

3. Způsob výroby pro hromadné výrobce

K 10 ml $2,5 \cdot 10^{-2}$ mol/l v roztoku chromatograficky čistého dijobromsulfaleinu v injekční vodě se přidá 2 ml čerstvě připraveného roztoku resublimovaného jodu v injekční vodě o molární koncentraci 10^{-4} mol/l a ihned se přidá 0,5 ml roztoku jodidu sodného Na^{131}J o radioaktivitě 200 MBq a chemické koncentraci $= 10^{-4}$ mol/l a dobře se promíchá. Úprava do lékové formy se provádí přidávkem 60 ml roztoku obsahujícího 10^{-4} mol/l dihydrogenfosforečnanu sodného a 10^{-4} mol/l chelatonu 3.

Přínosy vynálezu a možnosti využití

Proti dosavadnímu způsobu výroby preparátů značených radioaktivním jodem, kdy byla reakční směs zahřívána na 100 i více $^{\circ}\text{C}$, není podle vynálezu třeba používat zvýšené teploty, reakce proběhne při laboratorní teplotě.

Zatím co dříve byl časový interval potřebný k dosažení maximálního výtěžku 30 i více minut, podle vynálezu proběhne reakce ihned po smísení složek reakční směsi.

Reakce je v širokém rozmezí nezávislá na pH, což umožňuje vynechat v reakční směsi pufr a snížit tak zátěž pacienta. Jako jedno z rozpouštědel lze s výhodou použít komerčně vyráběného fyziologického roztoku.

Reakce proběhne s vysokým výtěžkem i při nízkých molárních koncentracích bromsulfaleinu, což umožní další snížení zátěže pacienta a šetření surovinou. I při 5x menší koncentraci než je dosud uváděna proběhne reakce s výtěžkem 99,5 %, který lze v případě potřeby dále zvýšit snížením koncentrace radioaktivního jodidu.

Reakční směs, rozložena do dvou složek, je při $+4$ $^{\circ}\text{C}$ značně stálá, takže je možno ji skladovat na odděleních nukleární medicíny a přímo zde podle potřeby připravovat značenou látku. To umožňuje použití krátkodobých izotopů, což je současným trendem nukleární medicíny.

Tato metoda umožňuje připravit i zásobní soupravy o malých objemech pro jednotlivé pacienty, což dřívější metody neumožňovaly. Všechny tyto výhody souhrnně umožňují snížit náklady na vyšetření pacienta, zjednodušit a zkrátit dobu manipulace s radioaktivní látkou a tím zvýšit bezpečnost práce. I pro hromadného výrobce by znamenalo zavedení výroby podle vynálezu zrychlení výrobního procesu, zlepšení technologie, podstatné zvýšení bezpečnosti práce a úsporu energie.

Využití je možné u všech podniků a firem v oboru výroby radiofarmak a na všech odděleních nukleární medicíny.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby injekčního roztoku dijobromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jodu, vyznačující se tím, že na 0,5 až 500 ml vodného roztoku dijobromsulfaleinu o pH 3 až 8 a molární koncentraci 10^{-5} mol/l až 1 mol/l se působí při laboratorní teplotě v přítomnosti elementárního jodu o koncentraci 10^{-7} mol/l až 10^{-2} mol/l roztokem radioaktivního jodidu sodného Na^{123}J , nebo jodidu sodného Na^{125}J , nebo jodidu sodného Na^{131}J , nebo jodidu sodného Na^{132}J o molární koncentraci 10^{-7} mol/l až 10^{-4} mol/l v množství 0,2 ml až 25 ml, čímž se získá radioaktivní roztok dijobromsulfaleinu.